

DELPHION

RESEARCH**PRODUCT****INSIDE DELPHION**[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)[My Account](#)Search: [Quick/Number](#) [Boolean](#) [Advanced](#) [Derwent](#)[Help](#)

Derwent Record

[✉ Email this to a friend](#)View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#)[Add](#)

- Derwent Title:** Coronary vasodilator controlled release dipyridamole compsn. - comprises film coated granules giving reduced side effects and also showing angina pectoris suppressing action
- Original Title:** ☒ [FR2353285A1](#): MEDICAMENT VASODILATATEUR CORONARIEN PERFECTIONNE
- Assignee:** LAB DOMS Non-standard company
- Inventor:** None
- Accession/Update:** 1978-21910A / 197812
- IPC Code:** A61K 9/00 ; A61K 31/50 ; C07D 487/04 ;
- Derwent Classes:** [B02](#);
- Manual Codes:** [B04-B04A](#)(Proteins, nucleic acids, cells general) , [B04-C02](#)(Polysaccharides [general]) , [B04-C03](#)(Polymers [general]) , [B06-D09](#)(Heterocyclic fused ring with 2 rings and 4 N) , [B12-F02](#)(Coronary dilator) , [B12-F07](#)(Vasodilator) , [B12-M11](#)(Tablets, capsules etc. [general])
- Derwent Abstract:** ([FR2353285A](#)) coronary vasodilator compsn. comprising granules, not more than 2mm. in dia. of dipyridamole enclosed in a film, insoluble or only slightly soluble in water at 37 degrees C, which swells in contact with water and is degradable by man.
The compsn. shows reduced side-effects such as headache, intestinal disorders and dizziness and also suppresses angina pectoris.
Pref. film thickness is 0.1-200 mu m. When the interior of the granule comprises dipyridamol alone, it is to a concn. of 60-95%. It is pref. deposited on a biodegradable carrier such as starch, protein and esp. paraffins and stearin. Suitable film-formers are gelatin, ethylcellulose, polyvinyl alcohols, polyvinylpyrrolidone, polyamides etc. Pref. release time of the dipyridamol is 4-8 hr.
- Family:** [PDF Patent](#) [Pub. Date](#) [Derwent Update](#) [Pages](#) [Language](#) [IPC Code](#)
☒ [FR2353285A](#) * 1978-02-03 197812 French A61K 9/00
- INPADOC Legal Status:** [Show legal status actions](#)
- Priority Number:**
- | Application Number | Filed | Original Title |
|--------------------|------------|----------------|
| FR1975000028462 | 1975-09-17 | |
- Chemical Indexing Codes:** [Show chemical indexing codes](#)
- Title Terms:** CORONARY VASODILATING CONTROL RELEASE DIPYRIDAMOLE COMPOSITION COMPRISE FILM COATING GRANULE REDUCE SIDE EFFECT ANGINA PECTORIS SUPPRESS ACTION

[Pricing](#) [Current charges](#)**Derwent Searches:** [Boolean](#) | [Accession/Number](#) | [Advanced](#)

Data copyright Thomson Derwent 2003

Copyright © 1997-2006 The Thomson Corporation



[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 353 285

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 28462

(54) Médicament vaso-dilatateur coronarien perfectionné.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 9/00, 31/505/C 07 D 487/04.

(22) Date de dépôt 17 septembre 1975, à 14 h 35 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 52 du 30-12-1977.

(73) Déposant : LABORATOIRES DOMS, résidant en France.

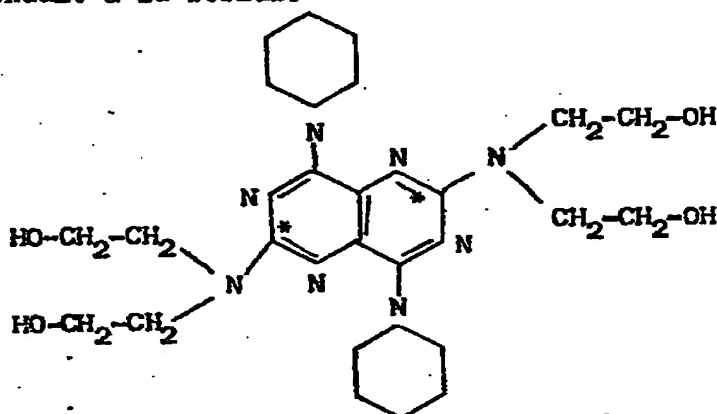
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Armand Kohn, 5, avenue Foch, 92380 Garches.

La présente invention concerne un perfectionnement à un médicament vasodilatateur coronarien ; elle a trait plus spécialement à une nouvelle forme du vasodilatateur connu sous le nom de dipyridamol.

- 5 Le dipyridamol, c'est-à-dire le bis[di(hydroxyéthyl)amino]-2,6 dipipéridino-4,8 pyrimido[5,4-d]pyrimidine, est une substance répondant à la formule



- 20 C'est un vasodilatateur coronarien puissant, fort utile dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'angor ou de l'état de mal angineux. Son avantage principal est d'augmenter rapidement le débit coronarien, et de rétablir ainsi l'irrigation sanguine du muscle cardiaque. Cette rapidité d'action étant particulièrement
25 précieuse dans les affections du cœur, il ne paraissait nullement indiqué - jusqu'à présent - de la ralentir par la mise de ce médicament sous une forme retard.

Malgré les avantages susmentionnés, l'administration du dipyridamol n'est pas sans quelques dangers : elle peut, en effet,
30 entraîner des effets secondaires tels que maux de tête, étourdissement, troubles intestinaux.

La présente invention rend possible la mise du dipyridamol sous une forme particulière, dont l'administration ne présente plus les inconvénients indiqués plus haut. De plus, la nouvelle
35 forme suivant l'invention, de cette substance, apporte un résultat nouveau, tout à fait inattendu, précieux pour les artérioscléreux : elle supprime la douleur thoracique caractéristique, d'origine inconnue, dont souffrent si souvent les artérioscléreux.

Le médicament perfectionné à base de dipyridamol, suivant l'invention, est caractérisé en ce qu'il se présente sous la
40

forme de grains de petites dimensions, ne dépassant généralement pas environ 2 mm, grains dans lesquels le dipyridamol est enfermé dans une pellicule de substance insoluble ou peu soluble dans l'eau à 37°C, bien que pouvant être gonflable à l'eau, mais dégradable 5 par l'organisme humain.

Les dimensions des grains, suivant l'invention, peuvent varier depuis 1 jusqu'à environ 5 000 microns ; elles mesurent le plus souvent 10 à 2 000 microns. L'épaisseur de la pellicule, qui enveloppe chaque grain, est d'environ 0,1 à 200 microns, selon la 10 grosseur des grains eux-mêmes, et suivant le temps pendant lequel la matière active doit être libérée.

Lorsque l'intérieur du grain est constitué par du dipyridamol seul, le poids de ce dernier représente 60 à 95% du grain. Cependant, dans une forme d'exécution particulière, la matière ac- 15 tive, enfermée dans la pellicule, est déposée sur un noyau d'une substance dégradable par l'organisme, ou en tous cas, inoffensive et éliminable ; dans une variante, la matière active est dispersée dans un noyau de substance dégradable ou éliminable. Cette substance du noyau peut être de même nature que la pellicule extérieure, 20 ou bien différente. Dans ces cas, le poids du dipyridamol peut être égal à 20 à 90% de celui du grain entier.

La pellicule qui enveloppe les grains peut avantageusement être en une matière susceptible de jouer le rôle de membrane semi-perméable. Des matières, particulièrement appropriées pour la 25 formation de ladite pellicule, sont par exemple gélatine, éthers cellulosiques, notamment éthylcellulose, ou des gommes. Il est également possible d'employer des polymères synthétiques, notamment des alcools polyvinyliques, polyvinyl-pyrrolidone, polyamides, etc.

En ce qui concerne la substance de l'éventuel noyau du 30 grain suivant l'invention, elle peut - comme indiqué plus haut - se composer d'une des matières mentionnées au sujet de la pellicule, ou bien d'un produit tel que sucre, protéine, amidon, matière grasse, notamment paraffine, stéarine, ou autres.

La nature et l'épaisseur de la pellicule, recouvrant 35 la matière active, sont choisies de façon à ce que la matière active du grain, une fois dans l'organisme, soit libérée en le temps voulu, prédéterminé, par exemple de 4 à 8 heures.

Les grains, suivant l'invention, sont administrés après avoir été mis sous la forme de doses unitaires, par exemple en 40 pilules formées par l'agglomération d'un certain nombre de ces

grains, de gélules chargées du nombre voulu de grains ou des suspensions liquides, injectables, auquel cas, la grosseur des grains se trouve dans la marge inférieure des dimensions indiquées plus haut, de préférence de l'ordre de 1 à 10 microns. Dans le cas particulier des gélules ou pilules, la quantité de grains par dose unitaire peut être de l'ordre de 200 à 800 mg de matière active, devant être libérée en moyenne à raison d'environ 10 à 25 mg par heure.

La nouvelle forme du dipyridamol, conforme à l'invention, présente en outre l'avantage de permettre l'inclusion dans les mêmes grains, ou les mêmes doses unitaires, d'autres médicaments, en particulier des correctifs de la circulation sanguine, ce qui était déconseillé jusqu'à présent pour le dipyridamol ordinaire. Ainsi, dans le cas d'infarctus du myocarde, s'accompagnant de la chute de la tension artérielle, on doit d'abord corriger la circulation, avant d'administrer le dipyridamol ; or, le médicament, suivant l'invention, peut être administré d'emblée, dans ce cas là, s'il contient un agent de rétablissement de la circulation approprié, par exemple la vincamine.

L'important avantage, mentionné plus haut, du médicament suivant l'invention, à savoir la suppression des douleurs thoraciques chez les artérioscléreux, mérite une attention particulière. En effet, chez les coronariens purs, ayant ou non des infarctus dans leurs antécédents, les épreuves d'effort déclenchent une crise douloureuse, mais, dans la vie quotidienne, même sous traitement avec du dipyridamol ordinaire, le malade est sujet à des douleurs thoraciques violentes, après un effort ou en l'absence d'effort, notamment à cause d'un repas plus copieux, d'une émotion, d'un stress ou d'une angoisse ; la douleur cesse après l'absorption de trinitrine. Or, lorsque le dipyridamol est administré sous sa forme retard spéciale, suivant l'invention, ces douleurs thoraciques ne se produisent pas, et l'on n'est pas obligé d'avoir recours à la trinitrine ou autres médicaments similaires.

Bien que la présente invention ne soit limitée à aucun mécanisme pharmacodynamique particulier, on peut essayer d'expliquer le phénomène ci-dessus. On sait que la douleur est due à une hypertension ventriculaire droite. C'est ce qui explique l'expérience de MULLER et RORVIK : ils ont constaté sur des malades, ayant eu ou non un infarctus, l'élévation des pressions pulmonaire et capillaire, au cours de l'épreuve de l'effort, accompagnée d'une crise doulou-

reuse. Les malades, dont la pression reste subnormale, ne souffrent pas. Chez ceux qui souffrent, le ventricule gauche ne peut plus pleinement assurer son débit et les cavités droites en amont s'engorgent ; elles luttent, en se contractant sur une masse sanguine 5 incompressible, qui ne parvient pas à s'évacuer de façon suffisante ; il en résulte un accroissement de pression qui produit la douleur.

Lorsque, sous la souffrance, le malade s'immobilise et réduit ainsi ses dépenses, les débits des deux coeurs, gauche et 10 droit, se rééquilibrent et la douleur disparaît. Il y a là un phénomène d'oxygénation et de métabolisme du myocarde. Mais, par oxygénation il faut entendre départ d'hydrogène et d'électrons. Si l'on parvient à supprimer, d'une manière ou d'une autre, le surplus d'hydrogène du myocarde du coronarien, ce dernier fonctionne bien, 15 sans déséquilibre hémodynamique entre les circulations droite et gauche ; alors, il n'y a pas de douleur et la vie du patient n'est pas mise en question à tout instant.

HAYDEN et coll. ont noté que les angineux ont souvent un débit coronarien normal, mais que ce débit n'augmente pas de 20 façon suffisante lors de l'épreuve d'effort, à telle enseigne qu'en dépit d'une extraction tissulaire d'oxygène, même poussée à son maximum, la dette d'O₂ devient sensible. La trinitrine abaisse de façon suffisante les pressions intra-cardiaques, pour soulager la douleur ; l'administration de cette substance, juste avant une 25 épreuve d'effort, prévient l'apparition de l'hypertension droite et celle de la douleur ; cependant, cet effet n'est qu'instantané.

L'école de MARBOURG a vérifié que le dipyridamol permet, sur un tissu isolé, in vitro, de métaboliser des substrats, d'épargner les réserves, de les reconstituer, au besoin de sauvegarder 30 l'intégrité des ultra-structures, de produire de l'énergie, même dans des conditions d'hypoxie sévères, sinon dans une certaine mesure, en l'absence totale d'oxygène. Ainsi, le dipyridamol, administré préventivement, peut s'opposer à l'arrêt anoxique, car le myocarde fixe deux fois plus de ce composé que ne le font les autres organes ; il sauvegarde les réserves de glycogène, donc d'o- 35 xygène, mais dans une certaine mesure, permet la reconstitution de ce dernier.

Cette action doit se situer au niveau des chaînes de transporteurs d'hydrogène. On pense que le dipyridamol est capable, 40 tout comme l'oxygène, d'assurer l'évacuation de l'hydrogène excré-

mentiel loin du foyer anoxié. Ainsi, le malade traité au dipyridamol peut éliminer le surplus d'hydrogène de son myocarde. Mais comme cette substance est rapidement métabolisée, l'organisme se trouve vite hors de la protection du dipyridamol. Par contre, la
5 forme retard, suivant l'invention, permet une libération régulière et une imprégnation constante du muscle cardiaque, assurant une protection permanente vis-à-vis des hyperpressions ventriculaires résultant d'un effort ou même d'une cause moins importante, mais plus imprévisible, telle que par exemple une émotion, un repas trop
10 chargé ou trop rapidement absorbé. Ce fait a été vérifié, dans le cadre de la présente invention, par des expérimentations cliniques, analogues à celles de MULLER et ROYVIK, sur des malades : on a essayé comparativement d'une part le dipyridamol ordinaire et de l'autre, le produit suivant la présente invention.

15 Dans les essais cliniques effectués, on mesurait les pressions de l'artère pulmonaire et les pressions capillaires, ce qui reflète les pressions ventriculaires gauches. Les malades, traités par le produit suivant l'invention, n'ont présenté ni hyperpression, ni douleur, alors que certains des malades ayant reçu seulement du dipyridamol ordinaire ont ressenti des douleurs.
20

En ce qui concerne les taux sanguins en dipyridamol déterminés en fonction du temps, avec les deux médicaments, ils sont représentés sur le graphique annexé. La courbe A correspond aux
25 taux sanguins en mg/l, portés en ordonnées chez un malade à qui on a administré une dose de 75 mg de dipyridamol ordinaire, par voie orale. La courbe B donne les taux sanguins dans le cas du malade qui a ingéré 150 mg de dipyridamol, mais sous la forme de grains de 500 microns recouverts d'une pellicule d'éthyl-cellulose d'une épaisseur de 30 microns. On peut voir qu'au bout d'une heure et
30 quart, le produit ordinaire a conduit à un maximum de taux, se situant à 1,5 mg/l, comme le montre la courbe A ; au bout de 4 heures, ce taux a baissé vers 0,3 mg/l, et il a pratiquement disparu après 9 heures ; il y avait donc plutôt trop de dipyridamol après 1 heure et beaucoup trop peu après 4 heures. Par contre, la
35 courbe B indique que le taux sanguin en le produit suivant l'invention n'atteint que 0,6 mg/l après 1 h/4 et continue à s'élever jusqu'à 1 mg/l après la 6ème heure.

Après 9 heures, le taux de la courbe B est encore au voisinage de 0,8 mg/l ; on voit donc qu'avec le dipyridamol sous la nouvelle
40 forme, selon l'invention, le taux sanguin n'est ni trop haut, ni

trop bas, mais se maintient constant, pendant des heures, entre 0,5 et 1, correspondant à un optimum dans beaucoup de cas.

En ce qui concerne la préparation des grains suivant l'invention, elle n'est pas décrite ici, parce que des méthodes
5 d'enrobage de petits grains avec des pellicules de diverses substances sont connues en soi. On peut, par exemple, utiliser le procédé dit "DIFFUCAP" de la Société EURAND.

REVENDEICATIONS

1. Médicament vasodilatateur coronarien à base de dipyridamol, perfectionné, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de grains de petites dimensions, ne dépassant généralement pas 2 mm, dans lesquels ledit dipyridamol est enfermé dans une pellicule de substance insoluble ou peu soluble dans l'eau à 37°C, bien que pouvant être gonflable à l'eau, mais dégradable par l'organisme humain.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les dimensions des grains varient entre 1 et 5000 microns, et plus particulièrement, entre 10 et 2000 microns, l'épaisseur de la pellicule, qui enveloppe chaque grain, étant d'environ 0,1 à 200 microns.
3. Médicament suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la matière active, enfermée dans la pellicule, est déposée sur un noyau de substance dégradable par l'organisme et en tout cas inoffensive et éliminable.
4. Médicament suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la matière active est dispersée dans un noyau de substance dégradable ou éliminable par l'organisme.
5. Médicament suivant une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la pellicule entourant la matière active constitue une membrane semi perméable.
6. Médicament suivant une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la pellicule, qui enveloppe la matière active, est en gélatine, en éther cellulosique, en gomme ou en polymère synthétique.
7. Médicament suivant la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que ledit noyau est constitué par une ou plusieurs substances telles que sucres, protéines, amidon, matière grasse, en particulier paraffine ou stéarine.
8. Médicament suivant une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les grains sont réunis dans une dose unitaire, notamment pilules ou gélules, pour administration orale.
9. Médicament suivant une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les grains sont dispersés dans un liquide, de façon à former une suspension pour administration parentérale ou topique.

2353285

Planche unique

